

Bibliographic Information

Piperidine derivatives. (Allen & Hanburys Ltd.). (1965), 19 pp. FR 1400256 19650521 Patent language unavailable. Priority: GB. CAN 63:62978 AN 1965:462978 CAPLUS (Copyright 2003 ACS)

Patent Family Information

Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
FR 1400256		19650521	FR	
FR M3441			FR	

Priority Application Information

GB	19630709
----	----------

Abstract

I, where R is Ph or an heterocyclic monocyclic ring, substituted with one or more halogen, CF₃, NO₂, NH₂, NMe₂, OH, C1-4 alkyl or alkoxy, or methylenedioxy group; R₁ is H, C1-4 alkyl or aliphatic acyl (C1-4); R₂ is NH₂ or N:CR₃R₄, where R₃ is H or C1-4 alkyl, and R₄ is H, C1-4 alkyl, aryl, aralkyl, aralkenyl or a monocyclic heterocyclic ring; otherwise, R₃ and R₄ may form together the C-atom, to which they are fixed, a cycloalkyl or heterocyclic group. The general method or their prepn. is redn. of 1-nitrosopiperidines with Zn and (AcOH) or LiAlH₄; the resulting 1-aminopiperidine is condensed with an aldehyde or ketone R₃COR₄ by refluxing in an org. solvent, with H₂SO₄ as the catalyst. I prepd. were (R₂, R, R₁, and m.p. given): cyclohexylideneamino, Ph, H, 115-16°; 2,4-dihydroxy- α -methylbenzylideneamino, Ph, H, 224-6°; 4-hydroxy- α -methylbenzylideneamino, Ph, H, 211-13°; α -ethyl-propylideneamino, Ph, H, 72-3.5°; 3,4-dichloro- α -methyl-benzylideneamino, Ph, H, 140-1.5°; benzylideneamino, Ph, H, 154-5°; 4-hydroxy-3-methoxybenzylideneamino, Ph, H, 197-9°; cinnamylideneamino, Ph, H, 227-9.5° 4-chlorobenzylideneamino, Ph, H, 154-5°; 4-hydroxybenzylideneamino, Ph, H, 202.5-3.5°; 4-dimethylaminobenzylideneamino, Ph, H, 185-6°; piperonylideneamino, Ph, H, 175-6.5°; 4-methoxy- α -methylbenzylideneamino, Ph, H, 158-60°; 4-fluoro- α -methylbenzylideneamino, Ph, H, 164.5-6.0°; isopropylideneamino, Ph, H, 133.5-6.0°; [α -(3-pyridyl)]ethylideneamino, Ph, H, 166-7°; anisylideneamino, Ph, H, 171-3°; α -methyl- γ -phenylpropylideneamino, Ph, H, 114-15°; α -methylbenzylideneamino, Ph, H, 134-6° (HCl salt m. 196-8°); [α -(2-thienyl)]ethylideneamino, Ph, H, 142.5-5.0°; NH₂, 4-ClC₆H₄, H, 160-2°; anisylideneamino, Ph, Ac, 135-7°; methylideneamino, Ph, H, 99-100.5°; phenethylideneamino, Ph, H, 86-8°; 5-nitrofurfurylideneamino, Ph, H, 151-2°; NH₂, m-tolyl, H, 185-7°; NH₂, 4-fluorophenyl, H, 189-91.5°; NH₂, 3-(trifluoromethyl)phenyl, H, 135.5-7.5°; NH₂, Ph, Ac, - (HCl salt m. 186.5-8.0°); NH₂, Ph, Me, - (HCl salt m. 198°); 1-methyl-4-piperidylideneamino, Ph, H, 129-30°; NH₂, 2-furyl, Me, 130-3°. Also prepd. were substituted 1-nitrosopiperidines: 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy, m. 120-1.degree.; 4-(m-tolyl)-4-hydroxy, m. 102-2.5°; 4-acetoxy-4-phenyl-, m. 78-8.5°.

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 980.918

Classification internationale :



N° 1.400.256

C 07 d

Procédé de préparation de dérivés de la pipéridine.

Société dite : ALLEN & HANBURY'S LIMITED résidant en Grande-Bretagne.

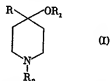
Demandé le 7 juillet 1964, à 13^h 16^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 12 avril 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 21 de 1965.)

(2 demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne les 9 juillet 1963, sous le n° 27.158/1963, et 12 février 1964, sous le n° 5.931/1964, au nom de la demanderesse.)

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés de la pipéridine répondant à la formule générale suivante :



ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides.

Dans la formule I, R est un radical phényle ou un radical hétérocyclique monocyclique substitué sélectivement par un ou plusieurs radicaux halogène, trifluorométhyle, nitro, amino, diméthylamino, hydroxy, alcoyloxy inférieur, alcoyle inférieur, ou méthylène-dioxy, identiques ou différents.

R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou un radical acyle aliphatique contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

R₃ est un radical amino ou le groupe résultant de la condensation d'un groupe amino avec un aldéhyde ou une cétone, ce groupe ayant la formule générale —N = CR₄R₅, dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et R₅ représente un atome d'hydrogène, un alcoyle inférieur, ou un radical aryle, aralcoyle, aralcényle ou hétérocyclique monocyclique substitué ou non, ou bien R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés, un radical hétérocyclique ou cycloalcoyle, à condition que, lorsque R est un radical phényle et R₁ est de l'hydrogène, R₆ ne soit ni un radical amino ni un radical alpha-méthyl-bêta-phényléthylidèneamino.

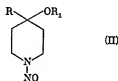
Les termes « alcoyle inférieur » et « alcoyloxy inférieur » utilisés ici se rapportent à des radicaux contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les sels d'addition avec les acides du dérivé de la pipéridine suivant l'invention comprennent des

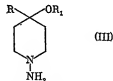
sels dérivés d'acides organiques ou minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, citrique, tartrique, méthanesulfonique, succinique, maléique, benzoïque et les acides analogues non toxiques.

Les sels peuvent être préparés en faisant réagir la base libre avec une quantité stœchiométrique de l'acide organique ou minéral désiré dans un solvant approprié tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou divers mélanges de ces solvants.

L'invention est matérialisée dans un procédé de préparation des composés correspondant à la formule I consistant à réduire une nitroso-pipéridine de formule générale :



(dans laquelle R et R₁ ont les significations données ci-dessus) pour obtenir une 1-amino-pipéridine de formule générale :



(dans laquelle R et R₁ ont les significations données ci-dessus) et, si désiré, à faire réagir la 1-amino-pipéridine de formule III avec un aldéhyde ou une cétone de formule générale :



(dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations données ci-dessus).

La réduction de la 1-nitroso-piépérine correspondant à la formule II en 1-amino piépérine de formule III peut s'effectuer par exemple avec un mélange de zinc et d'acide acétique ou avec de l'hydruure d'aluminium et de lithium. On peut faire réagir la 1-amino-piépérine de formule II avec un aldéhyde ou une cétone de formule IV en les portant ensemble au reflux en présence d'un solvant organique et, au besoin, d'une quantité catalytique d'acide sulfurique.

Les composés de formule I dans laquelle R_1 est un radical acyle aliphatique peuvent également être obtenus par acylation des composés correspondants de formule I, dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène.

On peut préparer le produit de départ de formule II en faisant réagir une 4-R-4-OR'-piépérine (dans laquelle R et R' ont les significations données ci-dessus) par exemple avec du nitrite de sodium et de l'acide chlorhydrique.

Les exemples suivants illustrent l'invention :

Exemple 1. — Préparation de la 1-cyclohexyl-déneamino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine.

On porte ensemble au reflux 5 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine et 5,2 g de cyclohexanone dans 50 ml d'éthanol et on chauffe pendant trois heures. On élimine ensuite l'éthanol par distillation. Le résidu, qui se solidifie au repos, est recristallisé dans le cyclohexane pour donner la 1-cyclohexyl-déneamino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 115-116 °C.

Exemple 2. — Préparation de la 1-(2,4-dihydroxy-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine.

On chauffe au reflux pendant quarante-huit heures 1,5 g de 2,4-dihydroxyacétophénone et 1,9 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine dans 20 ml d'éthanol anhydre. On élimine l'éthanol sous pression réduite, on lave le résidu avec du chloroforme bouillant et on filtre. On recristallise le produit résultant solide dans l'acétate d'isopropyle pour obtenir la 1-(2,4-dihydroxy-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 224-226 °C.

On prépare de manière analogue la 4-hydroxy-1-(4-hydroxy-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 211 à 213 °C.

Exemple 3. — Préparation de la 1-(alpha-éthyl-n-propylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine.

On chauffe au reflux pendant quatre heures 5 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine et 4,5 g de diéthylcétone dans 50 ml d'éthanol. On élimine l'éthanol sous pression réduite et on fait disoudre le résidu dans l'éther de pétrole (point d'ébullition : 100-120 °C). La 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine inchangée cristallise et est séparée

par filtration. Lors d'un refroidissement à 0 °C pendant quatre jours, la 1-(alpha-éthyl-n-propylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine se sépare sous forme de solide cristallin jaune. Point de fusion : 72 à 73,5 °C.

Exemple 4. — Préparation de la 1-(3,4-dichloro-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine.

On chauffe au reflux pendant soixante-cinq heures 1,92 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine et 1,89 g de 3,4-dichlorocétone-phénone dans 20 ml d'éthanol absolu. On élimine l'éthanol sous pression réduite et on lave le résidu avec 25 ml de tétrachlorure de carbone bouillant. On recristallise les cristaux jaunes résultants dans le cyclohexane, on purifie par chromatographie et on recristallise dans le tétrachlorure de carbone pour obtenir la 1-(3,4-dichloro-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 140 à 141,5 °C.

Exemple 5. — Préparation de la 1-benzylidène-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine.

On chauffe au reflux pendant trois heures 5 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine et 2,8 g de benzaldéhyde dans 100 ml d'éthanol. On recristallise dans l'éthanol le solide qui cristallise à partir de la solution lors du refroidissement, pour obtenir la 1-benzylidène-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 153 à 154,5 °C.

On prépare de manière analogue les composés suivants :

La 4-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène-amino)-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 197 à 199 °C ;

La 1-cinnamylidène-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 227 à 229,5 °C ;

La 1-(chlorobenzylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 154 à 155 °C ;

La 4-hydroxy-1-(4-hydroxybenzylidène-amino)-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 202,5 à 203,5 °C ;

La 1-(4-diméthylaminobenzylidène-amino)-4-hydroxy-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 185 à 186 °C ;

La 4-hydroxy-4-phényl-1-piépéronylidène-amino-piépérine. Point de fusion : 175 à 176,5 °C.

Exemple 6. — Préparation de la 4-hydroxy-1-(4-méthoxy-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-phényl-piépérine.

On chauffe au reflux dans l'éthanol pendant quarante-quatre heures 1,9 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-piépérine et 1,5 g de 4-méthoxyacétophénone, puis on laisse la solution refroidir. On sépare les cristaux blancs résultants par filtration et on recristallise dans l'éthanol pour obtenir la 4-hydroxy-1-(4-méthoxy-alpha-méthylbenzylidène-amino)-4-phényl-piépérine. Point de fusion : 158 à 160 °C.

On prépare de manière analogue la 1-(4-fluoro-

alpha-méthylbenzylidèneamino)-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 164,5 à 166 °C.

Exemple 7. — Préparation de la 4-hydroxy-1-isopropylidèneamino-4-phényl-pipéridine.

On porte au reflux 5 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine dans 30 g d'acétone. Après deux heures, on ajoute 1 ml de méthanol. Après cinq heures, la solution se clarifie et par refroidissement, la 4-hydroxy-1-isopropylidèneamino-4-phényl-pipéridine se dépose sous forme de solide blanc. Point de fusion : 133,5 à 135 °C.

Exemple 8. — Préparation de la 4-hydroxy-4-phényl-1-[alpha-(3-pyridyl)-éthylidèneamino]-pipéridine.

On chauffe au reflux pendant quarante-huit heures 1,92 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine et 1,21 g de 3-acétyl-pyridine dans 20 ml d'éthanol séché sur du magnésium. On refroidit la solution et on sépare les cristaux résultants par filtration. La recristallisation dans l'éthanol donne la 4-hydroxy-4-phényl-1-[alpha-(3-pyridyl)-éthylidèneamino]-pipéridine. Point de fusion : 166-167 °C.

Exemple 9. — Préparation de la 1-anisylidèneamino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine.

On ajoute une goutte d'acide sulfurique concentré à un mélange de 6 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine et 4,3 g d'anisaldéhyde dans 50 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On ajoute 100 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant encore trois heures. La solution chaude se clarifie et les pailettes blanches qui se déposent par refroidissement sont recristallisées dans l'éthanol pour donner la 1-anisylidèneamino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 171-173 °C.

On prépare de manière analogue le produit suivant : 4-hydroxy-1-(alpha-méthyl-gamma-phényl-n-propylidèneamino)-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 114 à 115 °C.

Exemple 10. — Préparation de la 4-hydroxy-1-(alpha-méthylbenzylidèneamino)-4-phényl-pipéridine.

On fait dissoudre 5,76 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine dans 100 ml d'éthanol bouillant. On ajoute à la solution chaude 3,50 g d'acétophénone dans 20 ml d'éthanol contenant une goutte d'acide sulfurique concentré. On chauffe le mélange au reflux pendant vingt-trois heures et demie, on refroidit, puis on filtre. On concentre le filtrat sous vide et on fait dissoudre le résidu dans un mélange à volumes égaux de benzène et d'éther de pétrole (point d'ébullition : 60 à 80 °C). On filtre la solution et on concentre à nouveau le filtrat sous vide. On recristallise le résidu dans le cyclohexane pour obtenir la 4-hydroxy-1-(alpha-méthylbenzylidèneamino)-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 134 à 136 °C.

Préparation du chlorhydrate de 4-hydroxy-1-(al-

pha-méthylbenzylidèneamino)-4-phényl-pipéridine.

On fait dissoudre 0,147 g de 4-hydroxy-1-(alpha-méthylbenzylidèneamino)-4-phényl-pipéridine dans 3 ml d'acétate d'éthyle. On refroidit la solution et on ajoute 2 ml d'une solution de 1 g d'acide chlorhydrique dans 100 ml d'acétate d'éthyle. On laisse le mélange au repos pendant deux heures, on sépare ensuite le solide blanc résultant par filtration et on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol, pour obtenir le chlorhydrate de 4-hydroxy-1-(alpha-méthylbenzylidèneamino)-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 196 à 198 °C (avec décomposition).

Exemple 11. — Préparation de la 4-hydroxy-4-phényl-1-[alpha-(2-thiényl)-éthylidèneamino]pipéridine.

On chauffe au reflux pendant soixante-cinq heures dans 60 ml d'éthanol anhydre 5,76 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pipéridine et 3,84 g de 2-acétyl-thiophène. On élimine l'éthanol sous pression réduite et on lave l'huile résiduaire dans le tétrachlorure de carbone bouillant, puis on filtre. Par refroidissement du filtrat, on obtient un produit cristallin jaune crémeux qui donne, après séparation par chromatographie et cristallisation dans l'éther de pétrole (point d'ébullition : 100 à 120 °C) la 4-hydroxy-4-phényl-1-[alpha-(2-thiényl)-éthylidèneamino]-pipéridine. Point de fusion : 142,5 à 145 °C.

Exemple 12. — Préparation de la 1-amino-4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-pipéridine.

On agite à 60-65 °C un mélange de 9,8 g de 4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-pipéridine dans 25 ml d'acide chlorhydrique concentré et 70 ml d'eau pendant l'addition (durant trente-cinq minutes) d'une solution de 18,9 g de nitrite de sodium dans 30 ml d'eau. On agite le mélange pendant une autre heure à 60 °C, puis pendant une heure à 20 °C. On recueille le solide résultant, on le sèche et on le fait cristalliser dans un mélange de benzène et de cyclohexane pour obtenir la 4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-1-nitroso-pipéridine sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 120 à 121 °C.

On agite à 30 °C 1 g de 4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-1-nitroso-pipéridine, 6,5 g de zinc en poudre et 20 ml d'eau tout en ajoutant goutte à goutte (pendant vingt minutes) 10 ml d'une solution aqueuse à 85 % poids/volume d'acide acétique. La température du mélange s'élève graduellement à 60 °C et on la maintient à cette température pendant vingt minutes. On refroidit ensuite le mélange, on élimine l'excès de zinc par filtration et on ajoute 10 g de soude au filtrat. Quand la soude est dissoute, on extrait le liquide trouble résultant avec du chloroforme. On lave les extraits chloroformiques à l'eau, on sèche sur du sulfate de magnésium, puis on filtre. On distille le chloroforme du filtrat et on recristallise le résidu dans

un mélange de 30 ml de chloroforme et 20 ml d'éther de pétrole (point d'ébullition : 40 à 60 °C) pour obtenir la 1-amino-4-(*p*-chloro-phényl)-4-hydroxy-pi-péridine sous forme de solide blanc. Point de fusion : 160 à 162 °C.

Exemple 13. — Préparation de la 4-acétoxy-1-anisylidèneamino-4-phényl-pi-péridine.

On fait dissoudre 11,71 g de 1-anisylidèneamino-4-hydroxy-4-phényl-pi-péridine dans 100 ml d'anhydride acétique et on chauffe la solution résultante au bain-marie pendant trois heures. On laisse le mélange réactionnel au repos à la température ambiante pendant trente minutes, puis on fait évaporer sous vide à sicciété. On fait dissoudre le résidu dans 250 ml de chloroforme et on lave la solution avec une solution à 8 % poids/volume de bicarbonate de sodium dans l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on ajoute du noir activé à la solution, que l'on filtre ensuite, et on concentre sous vide. On fait cristalliser le résidu dans le benzène pour obtenir plusieurs jets de matière cristalline. Les jets fondant entre 128 et 140 °C sont réunis et on les fait dissoudre dans le benzène. La matière de départ inchangée cristallise et on la sépare par filtration. Le filtrat donne au repos la 4-acétoxy-1-anisylidèneamino-4-phényl-pi-péridine sous forme d'aiguilles incolores. Point de fusion : 135 à 137 °C.

Exemple 14. — Préparation de la 4-hydroxy-1-méthylidèneamino-4-phényl-pi-péridine.

On ajoute 12 ml d'une solution aqueuse à 35 % de formaldéhyde à une solution de 20 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pi-péridine dans 100 ml d'éthanol. Quand le solide est dissous, on filtre la solution et on sépare l'alcool du filtrat par distillation. On fait dissoudre le résidu dans 300 ml de cyclohexane chaud contenant 25 ml de benzène et on recueille 75 ml du mélange de solvant. La solution se clarifie et on laisse le filtrat au repos pendant une nuit. On recueille les cristaux blancs qui se séparent et on recristallise dans le cyclohexane ce qui donne la 4-hydroxy-1-méthylidèneamino-4-phényl-pi-péridine. Point de fusion : 99 à 100,5 °C.

Exemple 15. — Préparation de la 4-hydroxy-1-phénylthylidèneamino-4-phényl-pi-péridine.

On chauffe au reflux pendant quatre heures 9,6 g de 1-amino-4-hydroxy-4-phényl-pi-péridine et 6,0 g de phényl-acétylaldéhyde dans 100 ml d'éthanol. On diminue l'éthanol sous pression réduite; l'huile résiduaire cristallise après un repos d'une nuit. La recristallisation dans l'essence (point d'ébullition : 60 à 80 °C) donne la 4-hydroxy-1-phénylthylidèneamino-4-phényl-pi-péridine. Point de fusion : 86 à 88 °C.

On prépare de manière analogue le composé suivant : la 4-hydroxy-1(5-nitrofururyldèneamino)-4-phényl-pi-péridine. Point de fusion : 151 à 152 °C.

*Exemple 16. — Préparation de la 1-amino-4-hydroxy-4-(*m*-tolyl)-pi-péridine.*

On agite à 0 °C un mélange de 2,8 g de chlorhydrate de 4-hydroxy-4-(*m*-tolyl)-pi-péridine dans 6 ml d'eau et 1,3 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant l'addition (durant vingt minutes) d'une solution de 2,55 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau. On agite encore le mélange pendant quarante-cinq minutes à 0 °C, on recueille le solide blanc résultant, on le sèche et on le fait cristalliser dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole (point d'ébullition : 40 à 60 °C) pour obtenir la 4-hydroxy-1-nitroso-4-(*m*-tolyl)-pi-péridine. Point de fusion : 102 à 102,5 °C.

On agite à 30 °C 8,4 g de 4-hydroxy-1-nitroso-4-(*m*-tolyl)-pi-péridine et 27 g de zinc avec 80 ml d'eau. On ajoute pendant trente minutes 42 ml d'une solution à 85 % poids/volume d'acide acétique et on agite le mélange pendant encore trente minutes à température ambiante, puis à 60 °C pendant une heure. Après refroidissement, on élimine le zinc par filtration et on ajoute 20 g de soude au filtrat, qui est refroidi tandis que l'alcali se dissout. On extrait la suspension blanche épaisse ainsi produite avec cinq fractions de 100 ml de chloroforme, on réunit les solutions chloroformiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on filtre et on fait évaporer jusqu'à ce qu'un solide commence à cristalliser dans la solution chloroformique. On recueille le solide blanc qui recristallise dans la solution chloroformique par refroidissement et on le recristallise dans le chloroforme pour obtenir la 1-amino-4-hydroxy-4-(*m*-tolyl)-pi-péridine. Point de fusion : 185 à 187 °C.

On prépare de manière analogue les composés suivants :

La 1-amino-4-(*p*-fluorophényl)-4-hydroxy-pi-péridine. Point de fusion : 189 à 191,5 °C;

La 1-amino-4-hydroxy-4-(*m*-trifluorométhylphényl)-pi-péridine. Point de fusion : 135,5 à 137,5 °C.

Exemple 17. — Préparation du chlorhydrate de 4-acétoxy-1-amino-4-phényl-pi-péridine.

On chauffe à 90 °C pendant douze heures un mélange de 10 g de 4-hydroxy-1-nitroso-4-phényl-pi-péridine dans 40 ml de pyridine et 40 ml d'anhydride acétique, puis on laisse reposer une nuit à la température ambiante. On verse dans 500 ml d'eau et on agite vigoureusement. On sépare le solide par filtration, on lave à l'eau et on sèche. On triture ensuite avec de l'éther de pétrole (point d'ébullition : 40 à 60 °C) et on filtre pour obtenir la 4-acétoxy-1-nitroso-4-phényl-pi-péridine sous forme de cristaux chamois. Point de fusion : 119 à 122 °C.

On agite une suspension de 10,5 g de 4-acétoxy-1-nitroso-4-phényl-pi-péridine et 9,7 g de zinc en poudre dans 75 ml d'eau et on maintient à 25-

30 °C, tandis qu'on ajoute goutte à goutte 15,7 ml d'une solution à 85 % poids-volume d'acide acétique. On chauffe le mélange à 60 °C pendant une heure, on refroidit et on filtre. On rend le filtrat fortement alcalin en y ajoutant de la soude 5 N et on extrait le produit basique avec du chloroforme. On sèche les extraits sur du sulfate de sodium et on filtre; on distille ensuite le chloroforme sous pression réduite. On fait dissoudre le résidu dans l'isopropanol et on ajoute de l'acide chlorhydrique en solution étherée pour obtenir des cristaux blancs. On recristallise deux fois le produit dans un mélange d'isopropanol et d'éther pour obtenir le chlorhydrate de 4-acétoxy-1-amino-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 186,5 à 188 °C.

Exemple 18. — Préparation de la 4-hydroxy-1-(méthyl-4-pipéridylidène-amino) - 4-phényl - pipéridine.

On chauffe au reflux pendant une heure 5 g de 1-amino-4-phényl-4-hydroxy-pipéridine et 3 g de N-méthyl-4-pipéridone dans 50 ml d'éthanol. On sépare le solvant et on fait dissoudre le résidu dans le benzène. On élimine la petite quantité de solide qui se sépare quand on ajoute de l'éther de pétrole (point d'ébullition : 60 à 80 °C) à la solution benzénique et on recueille le solide qui cristallise ensuite. On recristallise le produit dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole (point d'ébullition : 60 à 80 °C) pour obtenir la 4-hydroxy-1-(1-méthyl-4-pipéridylidène-amino-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 129 à 130 °C.

Exemple 19. — Préparation du chlorhydrate de 1-amino-4-méthoxy-4-phényl-pipéridine.

On agite à la température ambiante une suspension de 4,25 g de chlorhydrate de 4-méthoxy-4-phényl-pipéridine dans un mélange de 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et 6 ml d'eau, tout en ajoutant goutte à goutte pendant trente minutes une solution de 4,1 g de nitrite de sodium dans 8 ml d'eau. On recueille le solide blanc qui se sépare après trente autres minutes, on le lave à l'eau, on le sèche et on le fait cristalliser dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole (point d'ébullition : 40 à 60 °C), pour obtenir la 4-méthoxy-1-nitroso-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 78 à 78,5 °C.

On agite 2,3 g de 4-méthoxy-1-nitroso-4-phényl-pipéridine et 10 g de zinc en poudre dans 30 ml d'eau pendant l'addition de 15 ml d'une solution aqueuse à 85 % poids-volume d'acide acétique; après l'addition, on agite le mélange à 60 °C pendant une heure. On élimine le zinc par filtration, on ajoute 20 g de soude et on laisse refroidir le mélange tandis que l'alcali se dissout. On extrait la suspension blanche produite avec du chloroforme, on réunit les extraits, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on filtre et on fait évaporer. On

fait dissoudre le résidu dans le cyclohexane. En ajoutant de l'éther de pétrole à la solution, un solide blanc cristallise lentement. On fait évaporer le filtrat, on fait dissoudre le résidu dans l'éther de pétrole (point d'ébullition : 40 à 60 °C) et on refroidit la solution dans la neige carbonique. On fait dissoudre le solide qui se sépare dans l'acétate d'éthyle et on le traite avec de l'acide chlorhydrique éthanolique. On recristallise le produit dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol pour obtenir le chlorhydrate de 1-amino-4-méthoxy-4-phényl-pipéridine. Point de fusion : 198 °C.

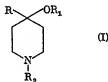
Exemple 20. — Préparation de la 1-amino-4-(2-furyl)-4-hydroxy-pipéridine.

On agite 2 g de 4-(2-furyl)-4-hydroxy-1-nitroso-pipéridine, 6 g de zinc en poudre et 20 ml d'eau, tout en ajoutant pendant trente minutes 10 ml d'une solution aqueuse à 85 % poids-volume d'acide acétique, la température demeurant au-dessous de 40 °C. On agite le mélange pendant encore une heure à la température ambiante, on filtre et on fait dissoudre 10 g de soude dans le filtrat, la température de celui-ci étant maintenue au-dessous de 35 °C. On extrait la suspension blanche avec du chloroforme, on réunit les extraits chloroformiques, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on filtre et on fait évaporer. On recristallise le résidu solide blanc dans le chloroforme pour obtenir la 1-amino-4-(2-furyl)-4-hydroxy-pipéridine. Point de fusion : 130 à 133 °C.

Les détails de mise en œuvre peuvent être modifiés, dans le domaine des équivalences techniques, sans s'écarter de l'invention.

RÉSUMÉ

1° Procédé pour la préparation de dérivés de la pipéridine de formule générale :

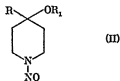


et de leurs sels d'addition avec les acides, dans laquelle R est un radical phényle ou un radical hétérocyclique monocyclique électivement substitué par un ou plusieurs radicaux halogène, trifluorométhyle, nitro, amino, diméthylamino, hydroxy, alcoyloxy inférieur, alcoyle inférieur ou méthylène-dioxy, identiques ou différents,

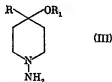
R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou un radical acyle aliphatique contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

R₂ est un radical amino ou le groupe résultant de la condensation d'un groupe amino avec un

aldéhyde ou une cétone, ce groupe ayant la formule générale $-N=CR_3R_4$, dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, et R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou un radical aryle, aralcoyle, aralcoyle ou hétérocyclique monocyclique substitué ou non, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés, un radical cycloalcoyle ou hétérocyclique, à condition que, lorsque R est un phényle et R_1 est de l'hydrogène, R_2 ne soit ni un radical amino, ni un radical alpha-méthyl-bêta-phényléthylidèneamino, consistant à réduire une 1-nitroso-pipéridine de formule générale :



pour obtenir une 1-amino pipéridine de formule générale :



et, si désiré, à faire réagir la 1-amino pipéridine de formule (III) avec un aldéhyde ou une cétone de formule générale (IV) :



2° Modes de mise en œuvre de ce procédé, présentant les particularités suivantes, considérées séparément ou collectivement :

a. La réduction s'effectue avec un mélange de zinc et d'acide acétique ou avec l'hydruide d'aluminium et de lithium;

b. On fait réagir la 1-amino pipéridine de formule (III) avec l'aldéhyde ou la cétone de formule (IV) par chauffage au reflux en présence d'un solvant organique et, éventuellement, d'une quantité catalytique d'acide sulfurique;

c. R est un radical phényle ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs groupes halogène, trifluorométhyle, nitro, amino, diméthylamino, hydroxy, alcoyloxy inférieur, alcoyle inférieur ou méthylénoedioxy, identiques ou différents, R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle aliphatique contenant de 1 à 4 atomes de carbone, R_2 est un radical amino ou le groupe résultant de la condensation d'un groupe amino avec un aldéhyde ou une cétone, ce groupe ayant la formule générale $-N=CR_3R_4$, dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, et R_4 est un alcoyle inférieur ou un radical aryle, aralcoyle, aralcoyle ou hétérocyclique monocyclique substitué ou non, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés, un radical cycloalcoyle, à condition que, lorsque R est un phényle et R_1 est de l'hydrogène, R_2 ne soit ni un radical amino, ni un radical alpha-méthyl-bêta-phényléthylidèneamino.

Société dite : ALLEN & HANBURYS LIMITED

Par procuration :
Cabinet MAULVAULT